

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-136182

(P 2 0 0 0 - 1 3 6 1 8 2 A)

(43) 公開日 平成12年5月16日 (2000. 5. 16)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード (参考)
C07D209/42		C07D209/42	4C050
A61P 29/00		A61K 31/00	4C063
43/00			629 4C065
A61K 31/404		31/40	607 4C086
31/4355		31/435	602 4C204

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全29頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-310209

(22) 出願日 平成10年10月30日 (1998. 10. 30)

(71) 出願人 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(72) 発明者 松岡 宏治

静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(72) 発明者 ▲高▼橋 忠勝

静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内

(74) 代理人 100078662

弁理士 津国 肇 (外3名)

最終頁に続く

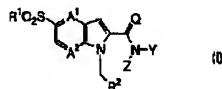
(54) 【発明の名称】 アミド結合を有するインドール誘導体、及びモノ又はジアザインドール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 COX-2 阻害活性等を有する、抗炎症剤等の医薬として有用な、インドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化41】



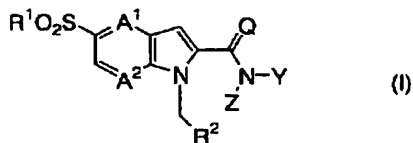
〔式中、A' 及び A'' は、それぞれ独立して -CH= 又は -N= を表し；R' は、アルキル基又はアミノ基を表し；R'' は、置換基を有していてもよいアリール基などを表し；Q は、=O、=S、又は =N-CN を表し；Y 及び Z は、同一又は異なって、水素原子などを表す〕で示される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩、或いはその水和物。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)：

【化1】



【式中、

A¹及びA²は、それぞれ独立して-CH=又は-N=を表し；R¹は、アルキル基又はアミノ基を表し；R²は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；Qは、=O、=S、又は=N-CNを表し；Y及びZは、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すか、或いは一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する（この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び／若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい））で示される化合物又はその薬学的に許容しう

【請求項2】 A¹が、-CH=であり、A²が、-CH=である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 A¹が、-CH=であり、A²が、-N=である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 A¹が、-N=であり、A²が、-N=である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R¹が、メチル基又はアミノ基である、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】 R²が、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいシクロヘキシル基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいフリル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】 Y及びZの一方が、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、シアノメチル基、エチル基、i-プロピル基、n-プロピル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-ニトロエチル基、メトキシ基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、又はフェニル基であり、もう一方が、水素原子、メチル基、エチル基、又はn-プロピル基である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】 Y及びZが、一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に3～8員の環を形成する（この環

2

は、更に、酸素原子、窒素原子、及び／若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい）、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

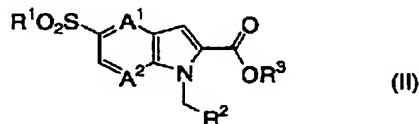
【請求項9】 (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル)カルボニルピロリジン；(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル)カルボニルモルホリン；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-カルボキサミド；N, N-ジメチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミド；N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-n-プロピル-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メトキシ-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メトキシ-N-メチル-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-チオアミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-N'-シアノ-2-カルボキサミジン；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-n-プロピル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N, N-ジメチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メトキシ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(シクロヘキシルメチル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド；5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド；N-エチル-5-(4-フルオロベンジル)-2-

メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-N-メトキシ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-N-メチル-5H-ピロロ

〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; 5-シクロヘキシルメチル-2-メタンスルホニル-N-メチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; N, N-ジメチル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-スルファモイル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド; 又はN-n-ブロピル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド、或いはその水和物。

【請求項10】 一般式(II) :

【化2】



【式中、

A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して-CH=又は-N=を表し; R<sup>1</sup>は、アルキル基又はアミノ基を表し; R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し; R<sup>3</sup>は、アルキル基を表す)で示される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩、或いはその水和物。

【請求項11】 請求項1~9のいずれか1項記載の化合物を主成分として、添加成分と共に含有する医薬組成物。

【請求項12】 請求項1~9のいずれか1項記載の化合物を含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

【請求項13】 請求項1~9のいずれか1項記載の化合物を含有する抗炎症剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗炎症作用などを示し、医薬として有用な新規インドール誘導体、及びモノ又はジアザインドール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、抗炎症剤として広く用いられている薬剤の大部分は、プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE

2)の生合成に関与するシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害を作用機序とする非ステロイド抗炎症剤(NSAID)である。しかしながら、PGE<sub>2</sub>の合成活性は生体のあらゆる組織に存在して生体の恒常性を司っており、そこにNSAIDが投与されると様々な副作用が惹起される。たとえば、胃や腎臓においては、PGE<sub>2</sub>は、それらの臓器内の血流量を維持する作用を示すが、NSAID投与により局所の血流量の維持が困難となり、胃障害や腎障害が引き起こされる。

【0003】このような状況下において、COXのアイソザイムの存在が確認された。従来、認識されていたCOXと区別するために、従来型をCOX-1、新たに発見されたアイソザイムをCOX-2と呼称することとなった。また、このCOX-2は、炎症時に誘導され、通常はほとんど発現しないことが明らかにされ、従来のNSAIDは、COX-1及びCOX-2の両酵素を非特異的に阻害することも併せて明らかになった。このことから、COX-2の阻害作用を有する化合物が、新たな抗炎症剤として有用である可能性が生じた。

【0004】現在、COX-1を阻害せず、COX-2のみを選択的に阻害するいくつかの化合物が知られている(炎症と免疫, 3(1), 29-36, 1995, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 5(8), 867-872, 1995等)。しかし、その作用はいずれも満足できるものではなく、また、水溶性あるいは経口吸収性が充分でないものもあり、より優れたCOX-2阻害作用を示す薬剤が求められている。

【0005】また、特開平10-77266号(特願平9-24567号)により、COX-2を選択的に阻害するインドール誘導体が知られている。しかし、これらインドール誘導体は代謝的に不安定であり、より代謝安定性に優れたCOX-2阻害剤が求められている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、COX-2阻害活性などを有する、抗炎症剤などの医薬として有用なインドール誘導体及びモノ又はジアザインドール誘導体を提供することである。

【0007】

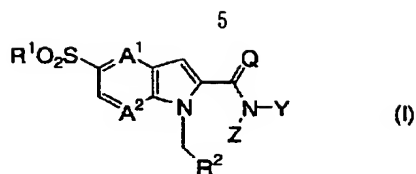
【課題を解決するための手段】本発明者らは、COX-2を選択的あるいは非選択的に阻害し、インドメタシンをはじめとする既存のNSAIDと同等以上の抗炎症作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(I)で示される化合物が、優れた抗炎症作用を有し、水溶性が改善され、及び/又は代謝安定性に優れ、医薬として有用であることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

【0008】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、一般式(I) :

【0009】

【化3】



【0010】〔式中、 $A^1$  及び  $A^2$  は、それぞれ独立して  $-CH=$  又は  $-N=$  を表し； $R^1$  は、アルキル基又はアミノ基を表し； $R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し； $Q$  は、 $=O$ 、 $=S$ 、又は  $=N-CN$  を表し； $Y$  及び  $Z$  は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すか、或いは一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する（この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び／若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい）〕で示される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩、或いはその水和物に関する。

#### 【0011】

【発明の実施の形態】一般式（1）で示される化合物の定義において、 $A^1$  及び  $A^2$  は、それぞれ独立して、 $-CH=$  又は  $-N=$  を表わす。なかでも  $A^1$  が、 $-CH=$  であり、 $A^2$  が、 $-CH=$  である化合物； $A^1$  が、 $-CH=$  であり、 $A^2$  が、 $-N=$  である化合物；そして  $A^1$  が、 $-N=$  であり、 $A^2$  が、 $-N=$  である化合物が、挙げられる。

【0012】 $R^1$  は、アルキル基又はアミノ基を表すが、アルキル基としては、特に炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基、具体的にはメチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、及び  $i$ -プロピル基が挙げられる。 $R^1$  は、なかでもメチル基又はアミノ基であるのが好ましい。

【0013】 $R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基であり、その置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 $COOR^3$ （ここで、 $R^3$  は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）若しくはアミノ基（このアミノ基は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基で更にモノ又はジ置換されていてもよい）で置換されていてもよい炭素数1～4の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基；水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、 $COOR^3$ （ここで、 $R^3$  は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）若しくはアミノ基（このアミノ基は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基で更にモノ

6

又はジ置換されていてもよい）で置換されていてもよい炭素数1～4の直鎖若しくは分岐鎖状のアルコキシ基； $-S(O)_n$ 、 $-R^4$ （ここで、 $n$  は、0～2の整数を表し、 $R^4$  は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）；ハロゲン原子；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；水酸基；カルバモイル基；並びに  $COOR^4$ （ここで、 $R^4$  は、炭素数1～3の直鎖若しくは分岐鎖状のアルキル基を表す）などが挙げられ、具体的にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、水酸基、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $t$ -ブチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、2-アミノエチル基、2-ジメチルアミノエチル基、シアノメチル基、2-シアノエチル基、3-シアノプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、メトキシカルボニルメチル基、及び2-メトキシカルボニルエチル基などを挙げるができる。なかでもフッ素原子が好ましい。

【0014】 $R^2$  における置換基を有していてもよいアリール基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ置換されていてもよい炭素数6～12のアリール基が挙げられ、特にフェニル基、及びナフチル基が挙げられる。なかでも、同一又は異なって、前記の置換基で、モノ、ジ若しくはトリ置換されていてもよいフェニル基が好ましく、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4- $i$ -プロピルフェニル基、4- $t$ -ブチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-プロモフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、4-プロポキシカルボニルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル基、2-エトキシカルボニル-4-フルオロフェニル基、2-プロポキシカルボニル-4-フルオロフェニル基、及び2-カルバモイル-4-フルオロフェニル基が、特に好ましく、4-フルオロフェニル基が、更に特に好ましい。

【0015】 $R^2$  における置換基を有していてもよい複素環基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ置換されていてもよい、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子などの

ヘテロ原子を1、2又は3個含む、3～8員の脂肪族又は芳香族複素環基（この複素環基は、更に、3～8員の脂肪族又は芳香族複素環と縮合していてもよいが、好ましくは縮合していない）が挙げられ、具体的には5～6員である、ビリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラニル基、フリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基、チオキサゾリル基、及びチエニル基などが挙げられる。なかでも、置換基を有していてもよいビリジル基、置換基を有していてもよいフリル基、及び置換基を有していてもよいチエニル基（これらで、置換基としては、ハロゲン原子及び／又はニトロ基が好ましい）が好ましい。置換基を有していてもよい複素環基としては、3-ビリジル基、2-クロロチオフェン-5-イル基、及び2-ニトロフラン-5-イル基が特に好ましい。

【0016】 $R^1$ における置換基を有していてもよいシクロアルキル基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ-置換されていてもよい、特に炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基が挙げられる。なかでも置換基を有していてもよいシクロヘキシル基が、好ましい。置換基を有していてもよいシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、及び4-メトキシシクロヘキシル基が、特に好ましい。

【0017】代表的には、 $R^1$ が、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいシクロヘキシル基、置換基を有していてもよいビリジル基、置換基を有していてもよいフリル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基である、式(I)の化合物が、好ましい。

【0018】また式(I)の化合物の定義において、Qは、=O、=S、又は=N-CNを表す。

【0019】Y及びZの定義における置換基としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；水酸基；炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基；シアノ基；ニトロ基；アミノ基（更に炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基でモノ又はジ-置換されていてもよい）；カルボキシル基；チオール基；及び炭素数1～5の直鎖又は分岐鎖状のアルキルチオ基などが挙げられる。

【0020】Y及びZの定義における、置換基を有していてもよいアルキル基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ-置換されていてもよい、特に炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、i-プロピル基、n-プロピル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-ニトロエチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチ

ル基、シアノメチル基、1-エチルプロピル基、t-ブチル基、及びビス(トリフルオロメチル)メチル基などが、挙げられ、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、シアノメチル基、エチル基、i-プロピル基、n-プロピル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、及び2-ニトロエチル基が、好ましい。また、置換基を有していてもよいアルコキシ基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ-置換されていてもよい、特に炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基が挙げられ、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基などが挙げられ、メトキシ基が、好ましい。置換基を有していてもよいシクロアルキル基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ-置換されていてもよい、特に炭素数3～8のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、及びシクロオクチル基が挙げられ、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が、好ましい。置換基を有していてもよいアリール基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ-置換されていてもよい、炭素数6～12のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基及びナフチル基が挙げられ、フェニル基が、好ましい。また、置換基を有していてもよい複素環基としては、同一又は異なって、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ-置換されていてもよい、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子などのヘテロ原子を1、2又は3個含む、3～8員の脂肪族又は芳香族複素環基（この複素環基は、更に、3～8員の脂肪族又は芳香族複素環と縮合していてもよいが、好ましくは縮合していない）が挙げられ、具体的には5～6員である、ビリジル基、オキサゾリル基、及びチオキサゾリル基が挙げられ、ビリジル基及びチオキサゾリル基が、好ましい。

【0021】代表的には、Y及びZの一方が、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、シアノメチル基、エチル基、i-プロピル基、n-プロピル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-ニトロエチル基、メトキシ基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、又はフェニル基であり、もう一方が、水素原子、メチル基、エチル基、又はn-プロピル基である式(I)の化合物が、挙げられる。

【0022】Y及びZの組み合わせとしては、なかでもY及びZの両方とも水素原子である化合物；Y及びZのうち一方が水素原子であり、もう一方が置換基を有していてもよいアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、

10

20

30

40

50

n-プロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、シアノメチル基など)である化合物; Y及びZの両方とも置換基を有していてもよいアルキル基(例えば、メチル基)である化合物; Y及びZのうち一方が水素原子であり、もう一方が置換基を有していてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ基)である化合物; 並びにY及びZのうち一方が置換基を有していてもよいアルキル基(例えば、メチル基)であり、もう一方が置換基を有していてもよいアルコキシ基(例えば、メトキシ基)である化合物が挙げられる。

【0023】また、Y及びZが、一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する(この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び/若しくは硫黄原子を環原子として有していることができる)が、特に3~8員の環、更に好ましくは3~7の環、特に好ましくは5又は6員の環を形成する。なかでもピリジン、及びモルホリンが好ましい。また、この環は、環上の任意の位置に前記の置換基を有していてもよい。その置換基の数は、1以上、好ましくは1、2、及び3である。

【0024】式(I)で示される化合物としては、具体的には以下の化合物、及びその水和物が挙げられる:

(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル)カルボニルピリジン; (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル)カルボニルモルホリン; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-カルボキサミド; N, N-ジメチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミド; N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-n-プロピル-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メトキシ-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-チオアミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N'-シアノ-2-カルボキサミジン; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-n-プロピル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホ

ニル-N, N-ジメチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メトキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(シクロヘキシルメチル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; N-エチル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-N-メトキシ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-N-メトキシ-N-メチル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; 5-シクロヘキシルメチル-2-メタンスルホニル-N-メチル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; N, N-ジメチル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; 5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-スルファモイル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド; 及びN-n-プロピル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド。

【0025】なかでも1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド、及び1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-n-プロピル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドが、特に好ましい。

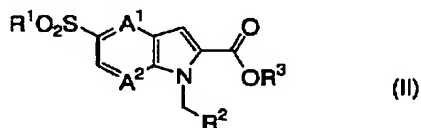
【0026】本発明の化合物は、上記の式(I)の化合物の薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩、或いはそれらの水和物としても得ることができる。薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩としては、アルカリ金属

又はアルカリ土類金属との塩（ナトリウム塩、カリウム塩、及びカルシウム塩など）、無機酸との塩（塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸などとの塩）、そして有機酸との塩（酢酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸などとの塩）などを挙げることができる。

【0027】本発明はまた、式（I）の化合物を製造するための有用な中間体である式（II）：

【0028】

【化4】



【0029】〔式中、A'及びA''は、それぞれ独立して-CH=又は-N=を表し；R'は、アルキル基又はアミノ基を表し；R''は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；R'''は、アルキル基を表す〕で示される化合物又はその薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩、或いはその水和物にも関する。

【0030】式（II）の化合物において、A'及びA''は、上述の式（I）の化合物と同じく、それぞれ独立して-CH=又は-N=を表す。R'もまた、式（I）の化合物と同じく、アルキル基又はアミノ基を表し、アルキル基としては、特に炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられ、具体的には、上記の式

（I）の化合物の定義においてR'について具体的に記載した基が挙げられる。R''も、式（I）の化合物と同じく、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表す。置換基を有していてもよいアリール基としては、式（I）の化合物の定義においてR''について具体的に記載した置換基で、同一又は異なっており、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ置換されていてもよい、炭素数6～12のアリール基が、

挙げられる。置換基を有していてもよいシクロアルキル基としては、同一又は異なっており、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ置換されていてもよい、特に炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。また、置換基を有していてもよい複素環基としては、同一又は異なっており、前記の置換基で、1以上、好ましくはモノ、ジ若しくはトリ置換されていてもよい、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子などのヘテロ原子を1、2又は3個含む、単環又は二環、特に単環の、脂肪族又は芳香族複素環基が挙げられる。それぞれ具体的な基としては、上記の式（I）の化合物の定義においてR''について具体的に記載した基が挙げられる。R'は、アルキル基を表すが、アルキル基としては、特に炭素数1～4の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、及びt-ブチル基が挙げられ、特に好ましいのはメチル基である。

【0031】本発明の式（II）の化合物もまた、上記の式（II）の化合物の薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩、或いはその水和物としても得ることができる。薬学的に許容しうる酸若しくは塩基との塩としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属との塩（ナトリウム塩、カリウム塩、及びカルシウム塩など）、無機酸との塩（塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸などとの塩）、そして有機酸との塩（酢酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸などとの塩）などを挙げることができる。

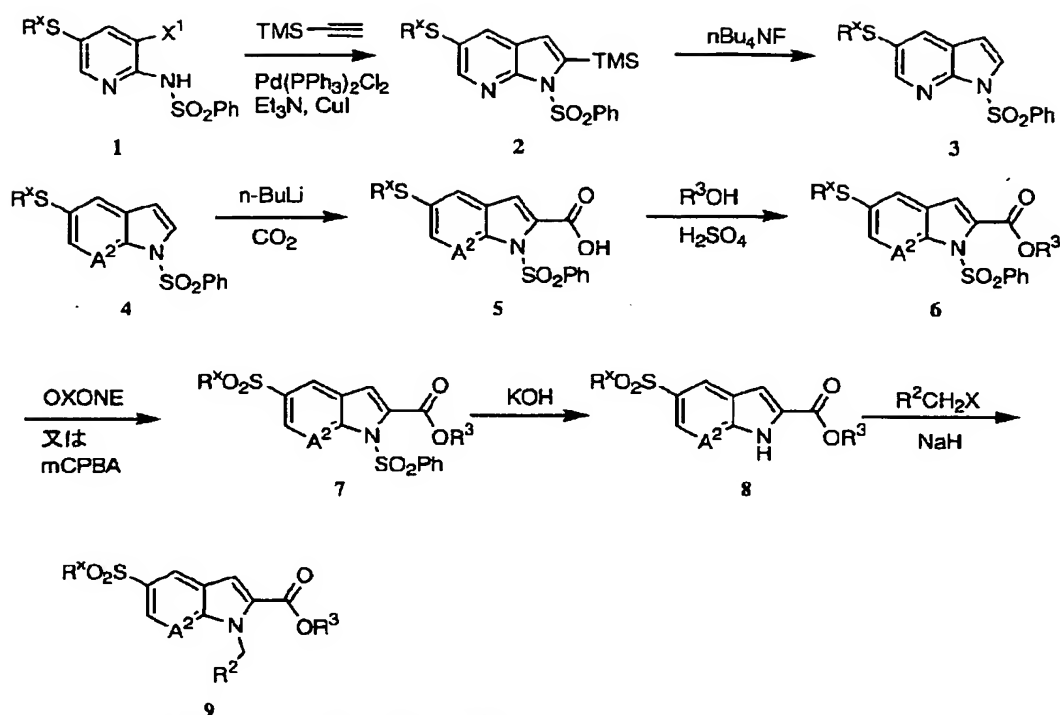
【0032】本発明の式（I）の化合物及び式（II）の化合物は、以下の反応式1、3、4、5、6、7、8、及び9に基づき所望の基を有する試薬を用いることによって調製することができる。本発明の式（II）の化合物のうち、R'が、アルキル基である化合物は、以下の反応式1又は3により調製することができる。

反応式1

【0033】

【化5】

## 反応式 1



【0034】〔式中、R<sup>1</sup>は、アルキル基、特に炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を表し；X<sup>1</sup>及びXは、互いに独立して、ハロゲン原子を表し；A<sup>1</sup>は、-CH=又は-N=を表し；R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；R<sup>3</sup>は、アルキル基を表す〕

【0035】化合物1（R<sup>1</sup>は、アルキル基、特に炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を表し、X<sup>1</sup>は、ハロゲン原子を表す）から化合物2への変換は、化合物1とトリメチルシリルアセチレンを、パラジウム触媒、塩基、及び銅試薬の存在下、クロスカップリングさせることにより行うことができる。塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリイソブチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどを用い、好ましくはトリエチルアミンを用いる。銅試薬としては、銅（0）、酢酸銅（I）、臭化銅（I）、臭化銅（II）、塩化銅（I）、塩化銅（II）、ヨウ化銅（I）、ヨウ化銅（II）、酸化銅（I）、酸化銅（II）、硫酸銅（II）などを用いるが、好ましくはヨウ化銅（I）を用いる。パラジウム試薬としては、例えばジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどを用い、好ましくはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムを用いる。反応溶媒としては、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムア

ミド、アセトニトリル、N，N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくは、ジオキサンを用いる。反応は20～150℃で行うが、好ましくは50～100℃で行う。

【0036】化合物2から化合物3への変換は、化合物2をフッ化化合物で処理することにより行うことができる。フッ化化合物としては、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素ピリジン複合体、フッ化水素などを用いるが、好ましくはテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いる。反応溶媒としては、ジオキサン、N，N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N，N-ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、水、メタノール、エタノールなどを用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は-78～40℃で行うが、好ましくは-78～0℃で行う。

【0037】化合物4から化合物5への変換は、化合物4を塩基で処理した後、炭酸ガス、ドライアイス等で処理することにより行うことができる。塩基としてはn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどを用いるが、好ましくはn-ブチルリチウムを用いる。反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサンなどを用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は-78～60℃で行うが、好ましくは、-7



8～30℃で行う。なお、化合物4のうち、A<sup>1</sup>が=C<sub>H</sub>-かつR<sup>1</sup>がメチル基である化合物は、特開平10-77266号公報の参考例10に記載されている。

【0038】化合物5から化合物6（R<sup>1</sup>は、アルキル基、特に炭素数1～4の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示す）への変換は、化合物5を、所望の基R<sup>1</sup>を有するアルコール（R<sup>1</sup>OH）中で酸処理することにより行うことができる。アルコールとしては、所望の基R<sup>1</sup>に応じて、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどをを用いることができる。酸としては硫酸、塩酸などの無機酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸などを用いるが、好ましくは硫酸等の無機酸を用いる。反応は20～100℃で行うが好ましくは、50～90℃で行う。

【0039】また化合物4から化合物6への変換は、化合物4を塩基で処理した後、所望の基R<sup>1</sup>を有する炭酸エステルで処理することにより直接行うこともできる。塩基としてはn-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどを用いるが、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドを用いる。炭酸エステルとしては所望の基R<sup>1</sup>に応じて、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどを用いることができる。反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサンなどを用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は-78～60℃で行うが好ましくは、-78～-20℃で行う。

【0040】化合物6から化合物7への変換は、化合物6を酸化することにより行うことができる。酸化剤としては、オキシソ（登録商標OXONE）、m-クロロ過安息香酸を用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、及び水などを、単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはオキシソ（登録商標OXONE）使用時はテトラ

ヒドロフラン-水混合溶媒、そしてm-クロロ過安息香酸使用時はジクロロメタンを用いる。反応は-20～40℃で行うが、好ましくは、-20～20℃で行う。

【0041】化合物7から化合物8への変換は、化合物7を塩基処理することにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、及び水などを、単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくは、メタノール、メタノール-テトラヒドロフラン混合溶媒を用いる。反応は-20～50℃で行うが好ましくは、-20～30℃で行う。

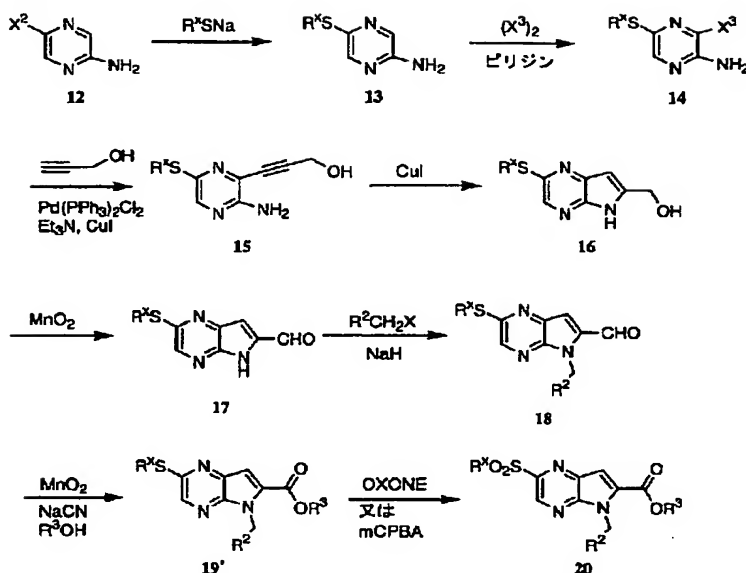
【0042】化合物8から化合物9への変換は、化合物8を塩基処理した後、所望の基R<sup>2</sup>を有する化合物R<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>Xで処理することにより行うことができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを用いるが、好ましくは水素化ナトリウムを用いる。反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドを用いる。反応は-20～70℃で行うが好ましくは、0～50℃で行う。

【0043】また、化合物6から化合物7への変換を省略し、化合物6を、化合物7から化合物8への変換と同様の塩基処理と、それに続く化合物8から化合物9への変換、つまり基R<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-の導入の反応に付した後に、基R、S-の酸化反応を行うことによっても化合物9を得ることができる。

【0044】反応式3

【0045】

【化6】

17  
反応式 3

【0046】〔式中、 $R'$ は、アルキル基、特に炭素数1～3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を表し； $X$ 、 $X^2$ 、及び $X^3$ は、互いに独立して、ハロゲン原子を表し； $R^1$ は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し； $R^2$ は、アルキル基を表す〕

【0047】化合物12から化合物13への変換は、化合物12を所望の基 $R'$ を有するアルキルチオールナトリウム塩( $R'SNa$ )で、パラジウム試薬存在下又は非存在下で処理することにより行うことができる。 $R'$ を有するアルキルチオールナトリウム塩としては、所望の基 $R'$ に応じて、メタンチオールナトリウム塩、エタンチオールナトリウム塩、プロパンチオールナトリウム塩などを用いることができる。パラジウム試薬としては、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどを用い、好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを用いる。反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくは $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミドを用いる。反応は20～100℃で行うが好ましくは、20～80℃で行う。

【0048】化合物13から化合物14への変換は、ピリジンなどの有機塩基の存在下又は非存在下(好ましくは存在下)、ハロゲンを用いることにより行うことができる。ハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素などを用いるが、好ましくは臭素を用いる。反応溶媒はテトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキ

サン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いるが、好ましくはクロロホルムを用いる。反応は0～100℃で行うが好ましくは、20～50℃で行う。

【0049】化合物14から化合物15への変換は、化合物14を2-プロピノー1-オールと、パラジウム触媒、塩基、及び銅試薬の存在下、クロスカップリングさせることにより行うことができる。塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどを用い、好ましくはトリエチルアミンを用いる。銅試薬としては、銅(0)、酢酸銅(I)、臭化銅(I)、臭化銅(II)、塩化銅(I)、塩化銅(II)、ヨウ化銅(I)、ヨウ化銅(II)、酸化銅(I)、酸化銅(II)、硫酸銅(II)などを用いるが、好ましくはヨウ化銅(I)を用いる。パラジウム試薬としては、例えばジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどを用い、好ましくはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを用いる。反応溶媒としては、ジオキサン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくは、ジオキサンを用いる。反応は20～150℃で行うが、好ましくは50～100℃で行う。

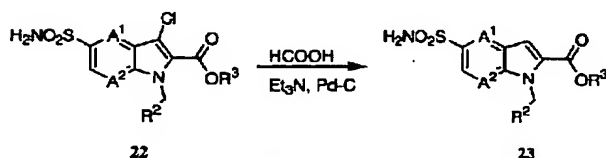
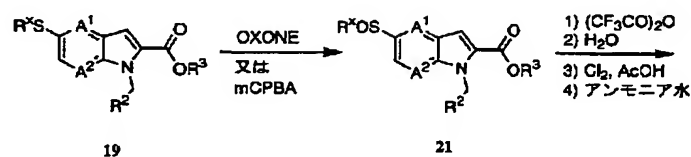
【0050】化合物15から化合物16への変換は、化合物15をヨウ化銅で処理することにより行うことができる。反応溶媒としては、ジオキサン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルア

セトアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくは、N, N-ジメチルホルムアミドを用いる。反応は50~200℃で行うが、好ましくは100~170℃で行う。

【0051】化合物16から化合物17への変換は、化合物16を酸化することにより行うことができる。酸化剤としては、二酸化マンガ、ピリジニウムジクロメート、ピリジニウムクロクロメートなどを用いるが、好ましくは二酸化マンガを用いる。反応溶媒としては、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いるが、好ましくは、アセトンを用いる。反応は0~60℃で行うが、好ましくは20~40℃で行う。

【0052】化合物17から化合物18への変換は、化合物17を塩基処理した後、所望する基R<sup>3</sup>を有する化合物R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>Xで処理することにより行うことができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを用いるが、好ましくは水素化ナトリウムを用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N, N-ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドを用いる。反応は-20~70℃で行うが好ましくは、0~50℃で行う。

反応式4



【0058】〔式中、R<sup>1</sup>は、アルキル基、特に炭素数1~3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を表し；A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して-CH=又は-N=を表し；R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；R<sup>3</sup>は、アルキル基を表す〕

【0059】化合物19から化合物21への変換は、化

【0053】化合物18から化合物19'への変換は、化合物18をシアン化物存在下、所望の基R<sup>3</sup>を有するアルコール(R<sup>3</sup>OH)中で酸化することにより行うことができる。酸化剤としては、二酸化マンガを用いる。シアン化物としてはシアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどを用いるが、好ましくはシアン化ナトリウムを用いる。反応溶媒であるアルコール(R<sup>3</sup>OH)としては、所望の基R<sup>3</sup>に応じてメタノール、エタノール、イソプロパノールなどを用いることができる。反応は0~60℃で行うが、好ましくは0~40℃で行う。

【0054】化合物19'から化合物20への変換は、化合物19'を酸化することにより行うことができる。酸化剤としては、オキシソ(登録商標OXONE)、m-クロロ過安息香酸を用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、水などを、単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはオキシソ(登録商標OXONE)使用時はテトラヒドロフラン-水混合溶媒、又はテトラヒドロフラン-メタノール-水混合溶媒、m-クロロ過安息香酸使用時はジクロロメタンを用いる。反応は-20~40℃で行うが、好ましくは、-20~20℃で行う。

【0055】本発明の式(II)の化合物のうち、R<sup>1</sup>が、アミノ基である化合物は、以下の反応式4により調製することができる。

【0056】反応式4

【0057】

【化7】

化合物19を酸化することにより行うことができる。酸化剤としては、オキシソ(登録商標OXONE)、m-クロロ過安息香酸を用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、水などを、単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはオキシソ(登録商標OXONE)使用時はテトラヒドロフラン-水混合溶媒、m-クロロ過安息香酸

使用時はジクロロメタンを用いる。反応は $-20 \sim 40$ ℃で行うが好ましくは、 $-20 \sim 20$ ℃で行う。

【0060】化合物21から化合物22への変換は、化合物21を酸無水物で処理、続いて加水分解を行うブーメラー反応後、酸存在下塩素処理して得た化合物をアンモニア水処理することにより行うことができる。酸無水物としては、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸などを用いるが、好ましくは無水トリフルオロ酢酸を用いる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いるが、好ましくはジクロロメタンを用いる。反応は $20 \sim 80$ ℃で行うが、好ましくは、 $20 \sim 40$ ℃で行う。加水分解は、反応溶媒としてジクロロメタン-水混合溶媒を用い、反応は $0 \sim 10$ ℃で行う。酸存在下塩素ガスで処理する際、酸としては酢酸を用い、反応溶媒としてはジクロロメタン-水混合溶媒を用い、反応は $0 \sim 10$ ℃で行う。アンモニア水処理の際には、反応溶媒としてはテトラヒドロフランを用い、反応は $0 \sim 10$ ℃で行う。

【0061】化合物22から化合物23への変換は、化合物22をギ酸、トリエチルアミン、パラジウム炭素を用い還元することにより行うことができる。反応溶媒としてはメタノール、エタノールなどを用いるが、好ましくはエタノールを用いる。反応は $20 \sim 90$ ℃で行うが好ましくは、 $40 \sim 80$ ℃で行う。

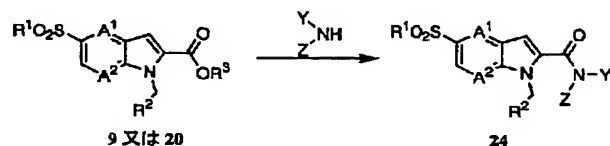
【0062】本発明の式(I)の化合物は、反応式1、3及び4で調製した式(II)の化合物から出発して、以下の反応式5～9により調製することができる。

【0063】反応式5

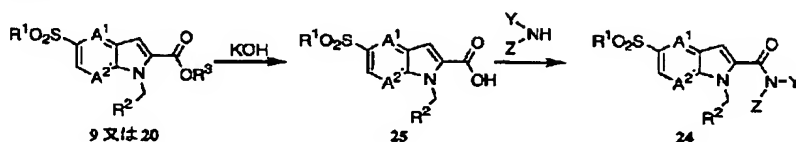
【0064】

【化8】

反応式5



反応式6



【0069】〔式中、A'及びA''は、それぞれ独立して $-CH=$ 又は $-N=$ を表し；R'は、アルキル基又はアミノ基を表し；R''は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；R'''は、アルキル基を表し；Y及びZは、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有し

【0065】〔式中、A'及びA''は、それぞれ独立して $-CH=$ 又は $-N=$ を表し；R'は、アルキル基又はアミノ基を表し；R''は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；R'''は、アルキル基を表し；Y及びZは、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すか、或いは一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する（この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び／若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい）〕

【0066】化合物9又は化合物20から化合物24への変換は、化合物9又は化合物20を、所望の基Y及びZを有するアミン、或いはアンモニア（Y及びZの両方が水素原子である化合物を所望する場合）で処理することにより行うことができる。アミンとしては、所望の基Y及びZに応じて、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ジメチルアミンなどを含む各種アミンを用いることができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはメタノール又はメタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒を用いる。反応は $0 \sim 80$ ℃で行うが好ましくは、 $20 \sim 40$ ℃で行う。

【0067】反応式6

【0068】

【化9】

ていてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すか、或いは一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する（この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び／若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい）〕

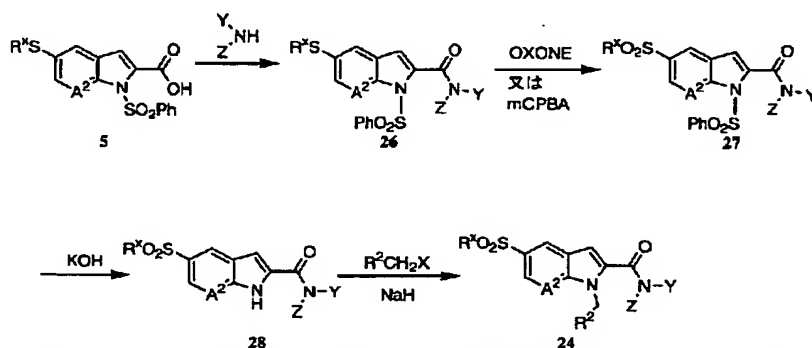
【0070】化合物9又は化合物20から化合物25へ

の変換は、化合物 9 又は化合物 20 を塩基処理することにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムを用いる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、水などを、単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくは、ジオキサン-水混合溶媒又はテトラヒドロフラン-水-メタノール混合溶媒を用いる。反応は 0~120℃で行うが好ましくは、20~100℃で行う。

【0071】化合物 25 から化合物 24 への変換は、化合物 25 を酸クロリドとした後に、所望の基 Y 及び Z を有するアミンと塩基存在下又は非存在下で処理することにより行うことができる。酸クロリドとする際の試薬としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、五塩化リンなどを用いるが、好ましくは塩化チオニルを用いる。反応は 0~120℃で行うが好ましくは、20~100℃で行う。アミンとの反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどを用いるが、好ましくはトリエチルアミンを用いる。アミンとの反応に用いる反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は-10~50℃で行うが好ましくは、0~30℃で行う。

【0072】また、化合物 25 から化合物 24 への変換は、化合物 25 を縮合剤と処理した後に、所望の基 Y 及び Z を有するアミンで処理することによっても行うことができる。縮合剤としては、1, 1'-カルボニルジ

反応式 7



【0076】〔式中、A<sup>2</sup>は、-CH=又は-N=を表し；R<sup>1</sup>は、アルキル基、特に炭素数 1~3 の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を表し；R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；Xは、ハロゲン原子を表し；Y及びZは、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置

ミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジエチルリン酸シアニドなどを用いるが、好ましくは 1, 1'-カルボニルジイミダゾール又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを用いる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、又はメタノール-ジクロロメタン混合溶媒を用いる。反応は-10~50℃で行うが好ましくは、0~30℃で行う。

【0073】また、化合物 25 から化合物 24 への変換は、化合物 25 をクロロ炭酸エステル及び塩基と処理した後に、所望の基 Y 及び Z を有するアミン、或いはアンモニア(Y及びZの両方が水素原子である化合物を所望する場合)で処理することによっても行うことができる。クロロ炭酸エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどを用いるが、好ましくはクロロ炭酸エチルを用いる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどを用いるが、好ましくはトリエチルアミンを用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は-10~50℃で行うが好ましくは、0~30℃で行う。

【0074】反応式 7

【0075】

【化 10】

換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すか、或いは一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する(この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び/若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい)

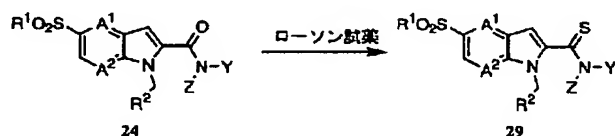
【0077】化合物 5 から化合物 26 への変換は、化合

物 5 を酸クロリドとした後に、所望の基 Y 及び Z を有するアミンと塩基存在下又は非存在下で処理することにより行うことができる。酸クロリドとする際の試薬としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、五塩化リンなどを用いるが、好ましくは塩化チオニルを用いる。反応は 0 ~ 120℃で行うが、好ましくは、20 ~ 100℃で行う。アミンとの反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどを用いるが、好ましくはトリエチルアミンを用いる。アミンとの反応に用いる反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は -10 ~ 50℃で行うが好ましくは、0 ~ 30℃で行う。

【0078】また、化合物 5 から化合物 26 への変換は、化合物 5 を縮合剤と処理した後に、所望の基 Y 及び Z を有するアミンで処理することによっても行うことができる。縮合剤としては、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジエチルリン酸シアニドなどを用いるが、好ましくは 1, 1'-カルボニルジイミダゾール又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを用いる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフラン又はジクロロメタンを用いる。反応は -10 ~ 50℃で行うが好ましくは、0 ~ 30℃で行う。

【0079】また、化合物 5 から化合物 26 への変換は、化合物 5 をクロロ炭酸エステル及び塩基と処理した後に、所望の基 Y 及び Z を有するアミンで処理することによっても行うことができる。クロロ炭酸エステルとしては、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどを用いるが、好ましくはクロロ炭酸エチルを用いる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどを用いるが、好ましくはトリエチルアミンを用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、

反応式 8



【0085】〔式中、A' 及び A'' は、それぞれ独立して -CH= 又は -N= を表し；R' は、アルキル基又はア

クロロホルムなどを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は -10 ~ 50℃で行うが好ましくは、0 ~ 30℃で行う。

【0080】化合物 26 から化合物 27 への変換は、化合物 26 を酸化することにより行うことができる。酸化剤としては、オキシソ(登録商標 OXONE)、m-クロロ過安息香酸を用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノール、水などを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくはオキシソ(登録商標 OXONE) 使用時はテトラヒドロフラン-水混合溶媒、m-クロロ過安息香酸使用時はジクロロメタンを用いる。反応は -20 ~ 40℃で行うが、好ましくは、-20 ~ 20℃で行う。

【0081】化合物 27 から化合物 28 への変換は、化合物 27 を塩基処理することにより行うことができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを用いるが、好ましくは水酸化カリウムを用いる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、水などを単独又は混合溶媒として用いるが、好ましくは、メタノール又はメタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒を用いる。反応は -20 ~ 50℃で行うが好ましくは、-20 ~ 30℃で行う。

【0082】化合物 28 から化合物 24 への変換は、化合物 28 を塩基処理した後、所望の基 R' を有する化合物 R'CH<sub>2</sub>X で処理することにより行うことができる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどを用いるが、好ましくは水素化ナトリウムを用いる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、N, N-ジメチルアセトアミド、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシドなどを用いるが、好ましくは N, N-ジメチルホルムアミドを用いる。反応は -20 ~ 70℃で行うが好ましくは、0 ~ 50℃で行う。

【0083】反応式 8

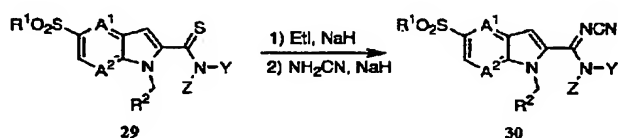
【0084】

【化 11】

ミノ基を表し；R' は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；Y及びZは、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すか、或いは一緒になって、それらが結合する窒素原子と共に環を形成する（この環は、更に、酸素原子、窒素原子、及び／若しくは硫黄原子を環原子として有していることができ、更に環上の任意の位置に置換基を有していてもよい）]

【0086】化合物24から化合物29への変換は、化  
反応式9



【0089】〔式中、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は、それぞれ独立して－CH＝又は－N＝を表し；R<sup>1</sup>は、アルキル基又はアミノ基を表し；R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表し；Y及びZは、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよい複素環基を表すが、ただしここでY及びZのいずれか一方は、必ず水素原子である〕

【0090】化合物29から化合物30への変換は、化合物29をヨウ化エチル及び水素化ナトリウムで処理した後、シアナミド及び水素化ナトリウムで処理することにより行うことができる。ヨウ化エチル及び水素化ナトリウムで処理する際の反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどを用いるが、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応は－20～50℃で行うが好ましくは、0～30℃で行う。続くシアナミド及び水素化ナトリウムで処理する反応は、化合物29をヨウ化エチル及び水素化ナトリウムで処理した後、抽出等の単離操作なしに行うことができる。反応は、20～100℃で行うが、好ましくは、50～80℃で行う。

【0091】また、前記で述べた化合物以外の本発明の化合物も、前記の製法と同様或いは製造する目的化合物に応じて適宜一部変更した製法により、製造することができる。

【0092】また、本発明の化合物は、実施例に記載する具体的な製造法を応用して製造することもできる。

【0093】本発明の化合物は、シクロオキシゲナーゼ－2（COX－2）阻害作用を有し、抗炎症剤として有用である。本発明化合物は、経口、静脈内注射、粘膜適

合物24をローソン試薬（Lawesson's Reagent）で処理することにより行うことができる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなどを用いるが、好ましくはトルエンを用いる。反応は20～140℃で行うが、好ましくは、80～120℃で行う。

【0087】反応式9

【0088】

10 【化12】

用、経皮適用など経口又は非経口で投与することができる。その場合の投与量は、1日当たり、経口では3～150mg/kg、非経口では、1～50mg/kgである。

【0094】これらの化合物を医薬として投与する場合には、通常の製剤化技術を用いて製剤化することができ、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、座剤、クリーム剤、軟膏剤、水溶液、乳剤、油性剤若しくは懸濁剤などの固体又は液体の剤型として使用することができる。

【0095】更に、この場合、製剤化において通常使用される添加成分である、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、保存剤、安定剤、浸透圧調整剤、又は基剤などを使用することができる。

【0096】これらの添加成分の例としては、グルコース、乳糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、流動パラフィン、ポリビニルアルコール、植物油、ポリアルキレングリコールなどを挙げるができる。また、これ以外に医薬成分を含有することもできる。

【0097】

【実施例】以下に、本発明化合物の調製法について、実施例に基づき詳細に説明する。

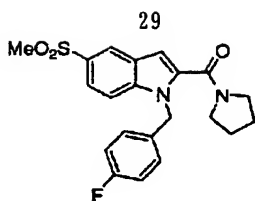
【0098】また、本発明化合物の有用性を示すために、本発明化合物の代表的化合物のCOX－2阻害作用に関する薬理試験の結果を試験例に示す。

【0099】実施例1

（1－（4－フルオロベンジル）－5－メタンスルホニルインドール－2－イル）カルボニルピロリジン

【0100】

【化13】



【0101】(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸の調製

窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール (4.31 g) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) に -78℃ で、n-ブチルリチウム (1.59 M, 10.7 ml) を滴下し、同温度で 45 分間撹拌した後、ヘキサメチルリン酸トリアミド (4.94 ml) を滴下し、同温度で 25 分間撹拌した。撹拌した反応混合物に同温度で二酸化炭素ガスをバブリングし、2.5 時間撹拌し、15~30℃まで昇温した。反応混合物に 2 規定塩酸及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して得られた残渣を再結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) し、白色結晶の目的物 3.43 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 2.49 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.62 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.00 (2H, d, J=7.6 Hz).

【0102】(2) (1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-イル) カルボニルピロリジンの調製

実施例 1 (1) で得られた化合物 (0.5 g) 及びテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物に、0℃にてトリエチルアミン (0.3 ml) 及びクロロ炭酸エチル (0.17 ml) を加え、同温度で 15 分間撹拌した。混合物に 0℃にてピロリジン (0.36 ml) を加え、15~30℃で 1 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1) に付して、白色アモルファス状の目的物 0.45 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.98 (4H, m), 2.48 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.71 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.63 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.44 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.11 (2H, d, J=7.3 Hz).

【0103】(3) (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル) カルボニルピロリジンの調製

実施例 1 (2) で得られた化合物 (0.44 g)、テトラヒドロフラン (10 ml) 及び水 (5 ml) の混合物に 0℃にてオキソン (登録商標 OXONE) (1.35 g)

30

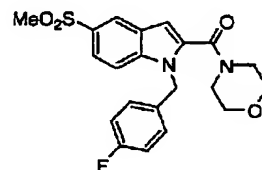
を加え、15分間撹拌し、15~30℃で1時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、白色アモルファス状の (1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-イル) カルボニルピロリジン 0.53 g を粗生成物として得た。得られた (1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-イル) カルボニルピロリジン (0.53 g) のメタノール溶液 (12 ml) に 15~30℃で1規定水酸化カリウム水溶液 (3 ml) を加え、1時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾過した。濾液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、白色アモルファス状の (5-メタンスルホニルインドール-2-イル) カルボニルピロリジン 0.3 g を粗生成物として得た。得られた (5-メタンスルホニルインドール-2-イル) カルボニルピロリジン (0.1 g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合物に 0℃にて 60% 水素化ナトリウム (20 mg) を加え、同温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 0℃にて 4-フルオロベンジルプロミド (0.09 ml) を加え、15~30℃で 2 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) に付し白色アモルファス状の目的物 0.11 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.7-2.0 (4H, m), 3.09 (3H, s), 3.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.9 Hz), 5.60 (2H, s), 6.87 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.6, 8.9 Hz), 8.30 (1H, d, J=1.6 Hz).

【0104】実施例 2

(1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル) カルボニルモルホリン

【0105】

【化 14】



【0106】(1) (1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-イル) カルボニルモルホリンの調製

実施例 1 (2) と同様な方法でピロリジンをモルホリンに代えて、無色油状の目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.48 (3H, s), 3.4-3.5 (2H, m), 3.7-3.8 (2H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 6.63 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=1.6, 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.46 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.92 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (2H, d, J=7.3



Hz).

【0107】(2) (1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-イル)カルボニルモルホリンの調製

実施例1(3)と同様な方法で(1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-イル)カルボニルピロリジンを(1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-イル)カルボニルモルホリンに代えて、白色アモルファス状の目的物を得た。

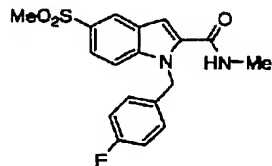
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 3.09 (3H, s), 3.2-3.8 (8H, m), 5.54 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.90-7.15 (4H, m), 7.55 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.7 Hz).

【0108】実施例3

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-カルボキサミド

【0109】

【化15】



【0110】(1) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオインドール-2-カルボン酸 (3.5 g)、硫酸 (10ml) 及びメタノール (10ml) の混合物を12時間加熱還流した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付し白色結晶の目的物 3.4 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 2.51 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J=2.0, 8.9 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.48 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.58 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.01 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.9 Hz).

【0111】(2) 5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例3(1)で得られた化合物 (3.4 g)、テトラヒドロフラン (90ml) 及び水 (45ml) の混合物に0℃にてオキソン (登録商標OXONE) (8.7 g) を加え、20分間攪拌し、15~30℃で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、白色アモルファス状の1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル 3.5 g を粗生成

物として得た。得られた1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル (3.5 g)、テトラヒドロフラン (45ml) 及びメタノール (90ml) の混合物に0℃にて水酸化カリウム (0.79 g) を加え、同温度で3時間攪拌した。2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、白色アモルファス状の5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステル 2.2 g を粗生成物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 3.10 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.35 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 8.38 (1H, s), 9.24 (1H, brs).

【0112】(3) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例3(2)で得られた化合物 (1.2 g) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (23ml) の混合物に0℃にて60%水素化ナトリウム (204mg) を加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物に0℃にて4-フルオロベンジルプロミド (0.65ml) を加え、15~30℃で2時間攪拌した。2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) に付し白色アモルファス状の目的物 1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 3.09 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.86 (2H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.0 Hz).

【0113】(4) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-N-メチル-2-カルボキサミドの調製

実施例3(3)で得た化合物 (525mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (5ml) 及びテトラヒドロフラン (5ml) の混合物を15~30℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=50:1) に付し白色結晶の目的物 0.44 g を得た。

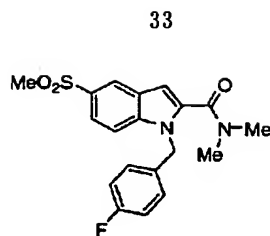
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 3.00 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.08 (3H, s), 5.82 (2H, s), 6.30 (1H, m), 6.95 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.0-7.1 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J=2.0, 8.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.0 Hz).

【0114】実施例4

N,N-ジメチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボキサミド

【0115】

## 【化 16】



【0116】 (1) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2-カルボン酸の調製  
1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル  
インドール-2-カルボン酸メチルエステル (0.26  
g)、テトラヒドロフラン (5ml) 及びメタノール (1  
0ml) の混合物に 15~30℃ で 1 規定水酸化ナトリウム  
水溶液 (5ml) を加え、2 時間撹拌した。1 規定塩酸  
を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、  
硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し、白色結晶の目的  
物 0.25 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.10 (3H, s), 5.86 (2H, s),  
6.9-7.1 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (1H,  
s), 7.86 (1H, dd, J=1.6, 8.9 Hz), 8.41 (1H, d, J=

1.6 Hz).  
【0117】 (2) N, N-ジメチル-1-(4-フル  
オロベンジル)-5-メタンスルホニルインドール-2  
-カルボキサミドの調製

実施例 4 (1) で得た化合物 (94mg)、ベンゾトリア  
ゾール-1-イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホ  
スホニウムヘキサフルオロホスフェート (150mg)、  
トリエチルアミン (0.05ml)、2mol/l ジメチルア  
ミンメタノール溶液 (0.2ml) 及びジクロロメタン  
(3ml) の混合物を 15~30℃ で 8 時間撹拌した。水  
を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、  
硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメ  
タン: メタノール=50:1) に付し白色アモルファス状  
の目的物 77mg を得た。

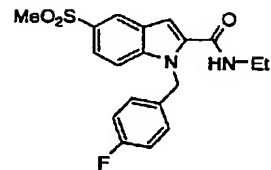
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.95 (3H, brs), 3.05 (3H, br  
s), 3.09 (3H, s), 5.51 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.96  
(2H, t, J=8.9 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.49 (1H, d,  
J=8.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.7, 8.6 Hz), 8.30 (1  
H, d, J=1.7 Hz).

## 【0118】 実施例 5

N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メタ  
ンスルホニルインドール-2-カルボキサミド

## 【0119】

## 【化 17】



【0120】 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタ  
ンスルホニルインドール-2-カルボン酸 (86mg)、  
ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチ  
ルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート  
(150mg)、トリエチルアミン (0.1ml)、エチル  
アミン塩酸塩 (30mg) 及びジクロロメタン (3ml) の  
混合物を 15~30℃ で 9 時間撹拌した。水を加え、ジ  
クロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリ  
ウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣を再結晶  
(ヘキサン-酢酸エチル) し白色結晶の目的物 36mg を  
得た。

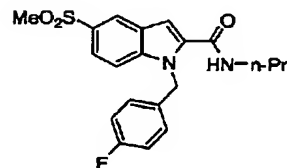
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.25 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.08  
(3H, s), 3.50 (2H, m), 5.81 (2H, s), 6.20 (1H, m),  
6.9-7.2 (3H, m), 7.48 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.78 (1H,  
dd, J=1.7, 8.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=1.7 Hz).

## 【0121】 実施例 6

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル  
インドール-N-n-プロピル-2-カルボキサミド

## 【0122】

## 【化 18】



【0123】 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタ  
ンスルホニルインドール-2-カルボン酸 (72mg)、  
ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス (ジメチ  
ルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート  
(150mg)、トリエチルアミン (0.05ml)、n-  
プロピルアミン (0.03ml) 及びジクロロメタン (3  
ml) の混合物を 15~30℃ で 9 時間撹拌した。水を加  
え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸  
ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣を再  
結晶 (ヘキサン-酢酸エチル) して、白色結晶の目的物  
30mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.96 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.63  
(2H, m), 3.08 (3H, s), 3.40 (2H, q, J=6.9 Hz), 5.80  
(2H, s), 6.22 (1H, m), 6.94 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.0  
0 (1H, s), 7.0-7.2 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=8.9 Hz),  
7.78 (1H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 8.31 (1H, d, J=

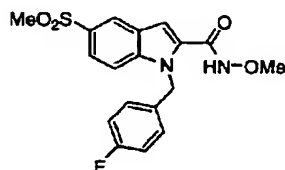
1.7 Hz).

35

1- (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル  
インドール-N-メトキシ-2-カルボキサミド

【0125】

【化19】



【0126】 1- (4-フルオロベンジル) - 5-メ  
タンスルホニルインドール-2-カルボン酸 (72mg)、  
ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメ  
ルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

(110mg)、トリエチルアミン (0.07ml)、O-  
メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (21mg) 及びジクロ  
ロメタン (2ml) の混合物を 15~30℃ で 48 時間攪  
拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層  
を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得  
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジ  
クロロメタン:メタノール=100:5) に付して、白  
色アモルファス状の目的物 52mg を得た。

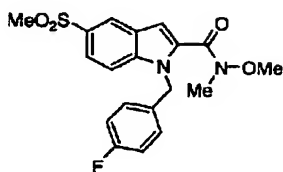
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.08 (3H, s), 3.80 (3H, s),  
5.73 (2H, s), 6.92 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, s),  
7.02-7.12 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.75 (1  
H, dd, J=1.7, 8.9 Hz), 8.22 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.3  
8 (1H, brs).

【0127】 実施例 8

1- (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル  
インドール-N-メトキシ-N-メチル-2-カルボキサ  
ミド

【0128】

【化20】



【0129】 1- (4-フルオロベンジル) - 5-メ  
タンスルホニルインドール-2-カルボン酸 (72mg)、  
ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメ  
ルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

(110mg)、トリエチルアミン (0.07ml)、O,  
N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (24mg) 及び  
ジクロロメタン (2ml) の混合物を 15~30℃ で 48  
時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。  
有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し  
た後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ジクロロメタン:メタノール=100:5) に付し

36

白色アモルファス状の目的物 50mg を得た。

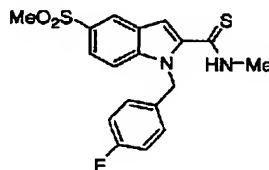
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.09 (3H, s), 3.33 (3H, s),  
3.50 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.94 (2H, t, J=8.9 Hz),  
7.26 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, d  
d, J=1.3, 8.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=1.3 Hz).

【0130】 実施例 9

1- (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル  
インドール-N-メチル-2-チオアミド

【0131】

10 【化21】



【0132】 1- (4-フルオロベンジル) - 5-メ  
タンスルホニルインドール-N-メチル-2-カルボキサ  
ミド (190mg)、ローソン試薬 (150mg) 及びトル  
エン (10ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。反応混  
合物を減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:  
1) に付し黄色アモルファス状の目的物 180mg を得  
た。

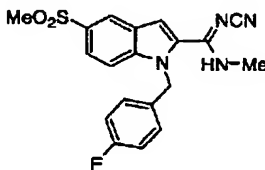
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.07 (3H, s), 3.31 (3H, d, J=  
5.0 Hz), 5.91 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.94 (2H, t, J  
=8.6 Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8.9 Hz),  
7.73 (1H, brd, 8.9 Hz), 7.87 (1H, m), 8.25 (1H, b  
rs).

【0133】 実施例 10

1- (4-フルオロベンジル) - 5-メタンスルホニル  
インドール-N-メチル-N'-シアノ-2-カルボキサ  
ミジン

【0134】

【化22】



【0135】 1- (4-フルオロベンジル) - 5-メ  
タンスルホニルインドール-N-メチル-2-チオアミド  
(135mg) 及びテトラヒドロフラン (4ml) の混合物  
に 0℃ にてヨウ化エチル (0.15ml) 及び 60% 水素  
化ナトリウム (16mg) を加え、15~30℃ で 30 分  
間攪拌した。反応混合物に 0℃ にてシアナミド (160  
mg) 及び 60% 水素化ナトリウム (130mg) を加え、  
4 時間加熱還流した。再び反応混合物に 0℃ にてシアナ  
ミド (160mg) 及び 60% 水素化ナトリウム (130

mg) を加え、14 時間加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) に付し白色アモルファス状の目的物 67mg を得た。

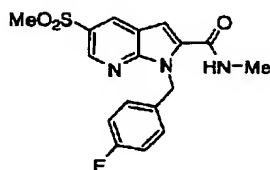
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.02 (3H, s), 3.04 (3H, d, J=5.0 Hz), 5.47 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.85-7.00 (5H, m), 7.32 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.58 (1H, brd, J=8.9 Hz), 7.89 (1H, brs)。

#### 【0136】実施例 11

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-2-トリメチルシリル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

#### 【0137】

#### 【化 23】



【0138】(1) 1-ベンゼンスルホニル-2-トリメチルシリル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

窒素雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン (0.41 g)、2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-ヨード-5-メチルチオピリジン (0.82 g)、トリエチルアミン (0.42 g)、ヨウ化第一銅 (30mg)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (75mg) 及びジオキサン (2ml) の混合物を 70℃ にて 16 時間撹拌した。次いで、反応液に水及び酢酸エチルを加え不溶物を濾別し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) に付し、目的物を 0.61 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.51 (9H, s), 2.46 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.42-7.58 (3H, m), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 8.33 (1H, d, J=2.0 Hz)。

【0139】(2) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-2-トリメチルシリル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.60 g)、テトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (1.0M, 0.8ml) 及びテトラヒドロフラン (100ml) の混合物を -25℃ にて 30 分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 40

酢酸エチル=5:1) に付し、目的物を 0.40 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.49 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.45-7.62 (3H, m), 7.71 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.15-8.20 (2H, m), 8.39 (1H, d, J=2.0 Hz)。

【0140】(3) 1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

10 窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.80 g) 及びテトラヒドロフラン (30ml) の混合物にリチウムジイソプロピルアミドテトラヒドロフラン溶液

(5.81 mmol) を -78℃ にて滴下した後、-30℃ に昇温させ 20 分間撹拌した。次いで、炭酸ジメチル

(0.91 g) 及びテトラヒドロフラン (2ml) の混合物を -78℃ にて滴下し、-78℃ にて 6 時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) に付し、目的物を 0.54 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 2.51 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.98 (1H, s), 7.52-7.68 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.37-8.42 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0141】(4) 1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

30 窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メチルチオ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.18 g)、m-クロロ過安息香酸 (0.24 g) 及びジクロロメタン (10ml) の混合物を 15~30℃ にて 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) に付し、目的物を 0.19 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.13 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.57-7.73 (3H, m), 8.44-8.51 (3H, m), 9.09 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0142】(5) 1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

窒素雰囲気下、1-ベンゼンスルホニル-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.19 g)、水酸化カリウム (90mg) 及びメタノール (20ml) の混合物を 15~30℃ にて 1 時間撹拌した。反応液に水を加え塩酸で中和した後析出した結晶を濾取した。得られた粗結

晶に水素化ナトリウム(16mg)、4-フルオロベンジ  
 ブロミド(80mg)及びN,N-ジメチルホルムアミ  
 ド(5ml)を加え15~30℃にて1時間攪拌した。次  
 いで、反応液に水を加え塩酸で中和した後に析出した結  
 晶を濾取した。得られた結晶を目的物として110mg得  
 た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 3.17 (3H, s), 3.93 (3H, s),  
 5.99 (2H, s), 6.90-6.98 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m),  
 7.41 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=2.0Hz), 9.02 (1H, d,  
 J=2.0Hz)。

【0143】(6) 1-(4-フルオロベンジル)-5-  
 メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-  
 カルボキサミドの調製

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メ  
 タンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン  
 -2-カルボン酸メチルエステル(55mg)、40%メ  
 チルアミン-メタノール溶液(1ml)及びテトラヒドロ  
 フラン(1ml)の混合物を15~30℃にて6時間攪拌  
 した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫  
 酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた  
 残渣を再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、目的物  
 を35mg得た。

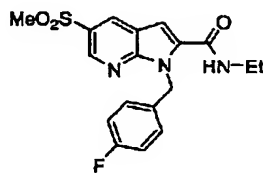
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 3.00 (3H, d, J=5.3Hz), 3.15  
 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.10-6.22 (1H, m), 6.87-6.96  
 (3H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0H  
 z), 8.97 (1H, d, J=2.0Hz)。

【0144】実施例12

N-エチル-1-(4-フルオロベンジル)-5-メ  
 タンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-  
 カルボキサミド

【0145】

【化24】



【0146】(1) 1-(4-フルオロベンジル)-5-  
 メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリ  
 ジン-2-カルボン酸の調製

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メ  
 タンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン  
 -2-カルボン酸メチルエステル(0.18g)、20  
 %水酸化カリウム水溶液(5ml)及びジオキサン(5m  
 l)の混合物を90℃にて20分間攪拌した。反応液に  
 水を加え塩酸で中和した後に析出した結晶を濾取した。  
 得られた粗結晶を再結晶(酢酸エチル)に付し、目的物  
 を0.13g得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ値: 3.33 (3H, s), 5.93 (2H, s), 50

7.06-7.17 (4H, m), 7.53 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=  
 2.3Hz), 8.95 (1H, d, J=2.3Hz)。

【0147】(2) N-エチル-1-(4-フルオロベン  
 ジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2,  
 3-b]ピリジン-2-カルボキサミドの調製

窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メ  
 タンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン  
 -2-カルボン酸(65mg)及び塩化チオニル(1ml)  
 の混合物を1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し  
 た後、得られた残渣をテトラヒドロフラン(1ml)に溶  
 解した後、40%エチルアミン-テトラヒドロフラン溶  
 液(0.5ml)を加え15~30℃にて30分間攪拌し  
 た。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=  
 1:3)に付し、目的物を40mg得た。

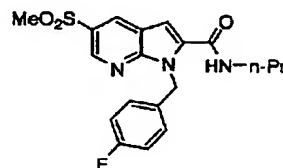
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 1.23 (3H, t, J=7.3Hz), 3.15  
 (3H, s), 3.47 (2H, dq, J=5.6, 7.3Hz), 5.95 (2H, s),  
 6.15-6.30 (1H, m), 6.88-6.96 (3H, m), 7.28-7.32 (2  
 H, m), 8.51 (1H, d, J=2.0Hz), 8.96 (1H, d, J=2.0H  
 z)。

【0148】実施例13

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル  
 -N-n-プロピル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリ  
 ジン-2-カルボキサミド

【0149】

【化25】



【0150】窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジ  
 ル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-  
 b]ピリジン-2-カルボン酸(35mg)及び塩化チオ  
 ニル(0.5ml)混合物を1時間加熱還流した。反応液  
 を減圧下濃縮した後、得られた残渣をテトラヒドロフ  
 ラン(1ml)に溶解した後、n-プロピルアミン(35m  
 g)及びテトラヒドロフラン(0.5ml)の混合物を加  
 え0℃にて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、  
 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、目的物を3  
 8mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.50-  
 1.65 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.47 (2H, dq, J=5.6, 7.  
 3Hz), 5.96 (2H, s), 6.10-6.25 (1H, m), 6.87-6.97  
 (3H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.0Hz),  
 8.97 (1H, d, J=2.0Hz)。

【0151】実施例14

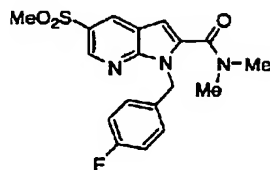
1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル

41

ーN, N-ジメチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

【0152】

【化26】



【0153】窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド (46 mg)、ヨウ化メチル (0.2 ml)、60%水素化ナトリウム (10 mg) 及びテトラヒドロフラン (2 ml) の混合物を 15~30℃にて 30 分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) に付し、目的物を 40 mg 得た。

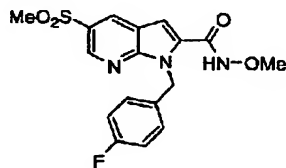
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 値: 2.71 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.16 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.95 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0154】実施例 15

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

【0155】

【化27】



【0156】窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸 (60 mg) 及び塩化チオニル (1 ml) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解した後、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.10 g)、トリエチルアミン (0.2 ml) 及びアセトニトリル (2 ml) の混合物を加え 15~30℃にて 15 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3) に付し、目的物を 25 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.16 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.93 (2H, s), 6.87-6.97 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 50

42

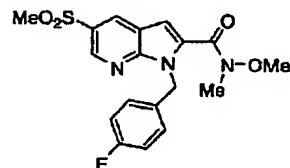
8.55 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.65-8.75 (1H, m), 9.00 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0157】実施例 16

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-メトキシ-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

【0158】

【化28】



【0159】窒素雰囲気下、1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸 (60 mg) 及び塩化チオニル (1 ml) の混合物を 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解した後、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.10 g) 及びトリエチルアミン (0.2 ml) の混合物を加え 15~30℃にて 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) に付し、目的物を 25 mg 得た。

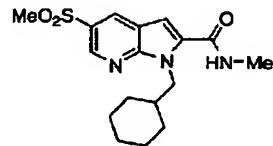
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.16 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.33 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.89-6.96 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.16-7.22 (2H, m), 8.56 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.98 (1H, d, J=2.3 Hz)。

30 【0160】実施例 17

1-(シクロヘキシルメチル)-5-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボキサミド

【0161】

【化29】



【0162】(1) 1-(シクロヘキシルメチル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

5-メタンスルホニル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (130 mg) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) の混合物に 0℃にて 60%水素化ナトリウム (30 mg) を加え、同温度で 30 分間撹拌した。反応混合物に 0℃にてシクロヘキシルメチルブロミド (0.11 ml) を加え、60℃で 2 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）に付し白色アモルファス状の目的物64mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値：1.0-1.3 (4H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-2.0 (5H, m), 3.16 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.65 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.38 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.96 (1H, d, J=2.0 Hz)。

【0163】(2) 1-(シクロヘキシルメチル)-5-10  
-メタンスルホニル-N-メチル-1H-ピロロ[2,  
3-b]ピリジン-2-カルボキサミドの調製

実施例17(1)で得た化合物(60mg)、40%メチルアミンメタノール溶液(0.5ml)及びテトラヒドロフラン(0.5ml)の混合物を15~30℃で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）に付し白色アモルファス状の目的物60mgを得た。

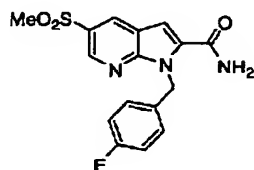
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値：1.0-1.3 (4H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 3.05 (3H, d, J=5.0 Hz), 3.15 (3H, s), 4.62 (2H, d, J=7.3 Hz), 6.52 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.0 Hz)。

【0164】実施例18

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

【0165】

【化30】



【0166】1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(90mg)、テトラヒドロフラン(5ml)、メタノール(5ml)及び濃アンモニア水(28%) (5ml)の混合物を15~30℃で48時間撹拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）に付し白色アモルファス状の目的物30mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値：3.16 (3H, s), 5.80 (2H, m), 6.00 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.03 (1H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 8.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.00 (1

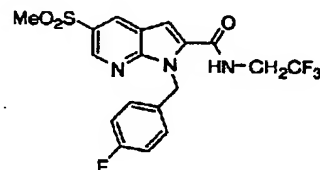
H, d, J=2.0 Hz)。

【0167】実施例19

1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

【0168】

【化31】



【0169】1-(4-フルオロベンジル)-5-メタンスルホニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-カルボン酸(42mg)及びテトラヒドロフラン(1ml)の混合物に0℃にて1, 1'-カルボニルジイミダゾール(40mg)を加え、同温度で30分間撹拌した。反応混合物に0℃にて2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン(0.02ml)を加え、15~30℃で4時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：1）に付し白色アモルファス状の目的物36mgを得た。

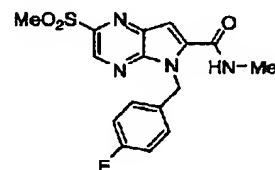
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ値：3.16 (3H, s), 4.10 (2H, m), 5.96 (2H, s), 6.46 (1H, m), 6.93 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.04 (1H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 8.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.01 (1H, d, J=2.0 Hz)。

【0170】実施例20

5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド

【0171】

【化32】



【0172】(1) 2-アミノ-5-メチルチオピラジンの調製

2-アミノ-5-ブロモピラジン(100mg)、95%メタンチオールナトリウム塩(84.8mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(66.4mg)のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液(2.9ml)を60℃にて15時間撹拌した。反応終了後、反応液を反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、トルエンで

抽出し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）を用いて分離し、白色粉末の目的物 6 7. 8mg（8 4 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.52 (3H, s), 4.42 (2H, brs), 7.91 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.98 (1H, d, J=1.2 Hz).

【0 1 7 3】(2) 2-アミノ-3-プロモ-5-メチルチオピラジンの調製

実施例 2 0 (1) で得た化合物(1 0 0mg)のクロロホルム溶液中(1 8ml)に、ピリジン(5 6. 0mg)を加え、次に、臭素(1 1 3mg)のクロロホルム溶液(1 8 ml)を遮光、1 5～3 0℃にて1時間以上かけて滴下し、更に、同温度にて3 0分間攪拌した。反応終了後、反応液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：4）を用いて分離し、白色粉末の目的物 1 1 2 g（7 2 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.52 (3H, s), 4.90 (2H, brs), 7.91 (1H, s).

【0 1 7 4】(3) 3-(2-アミノ-5-メチルチオピラジン-3-イル)-2-プロピン-1-オール

の調製  
実施例 2 0 (2) で得た化合物(4 4 0mg)のジオキサン溶液(1 0 ml)に2-プロピン-1-オール(1 6 8 mg)、ピストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド(7 2mg)、ヨウ化銅(I)(3 8mg)、トリエチルアミン(3 0 4mg)を順次加え、封管中7 0℃にて2時間攪拌した。冷却後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝1 0：1）を用いて分離し、褐色油状の目的物 3 4 7mg（8 8. 9 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.53 (3H, s), 4.57 (2H, s), 4.90 (2H, brs), 7.95 (1H, s).

【0 1 7 5】(4) (2-メチルチオ-5 H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-イル)メタノールの調製

実施例 2 0 (3) で得られた化合物(3 8 1mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1 0 ml)溶液に、ヨウ化銅(I)(1 1 1mg)を加えて1 5 0℃にて2時間攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取TLC（クロロホルム：メタノール＝2 0：1）を用いて分離し、黄色粉末の目的物 1 5 5mg（4 0. 7 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.65 (3H, s), 4.93 (2H, s), 6.48 (1H, s), 8.12 (1H, s).

【0 1 7 6】(5) 2-メチルチオ-5 H-ピロロ

[2, 3-b]ピラジン-6-カルバルデヒドの調製  
実施例 2 0 (4) で得られた化合物(1 2 3mg)のアセトン(4 0 ml)溶液に、二酸化マンガン(1. 8 6 g)を加えて1 5～3 0℃にて1時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮し、黄色粉末の目的物 6 0 mg（4 9. 3 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.67 (3H, s), 7.31 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.96 (1H, s).

【0 1 7 7】(6) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチオ-5 H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルバルデヒドの調製

実施例 2 0 (5) で得られた化合物(1 0 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5 ml)溶液に、6 0 %水素化ナトリウム(3 mg)を0℃にて加えて2 0分間攪拌した後、次いで4-フルオロベンジルプロミド(1 5 mg)を滴下し、1 5～3 0℃にて3 0分間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取TLC（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）を用いて分離し、橙色粉末の目的物 1 5 mg（9 9. 6 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.66 (3H, s), 5.84 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 8.36 (1H, s), 9.96 (1H, s).

【0 1 7 8】(7) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチオ-5 H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 2 0 (6) で得られた化合物(1 5 mg)に、メタノール(2. 8 ml)、二酸化マンガン(2 2 mg)、シアン化ナトリウム(1 3 mg)を0℃にて加えた後、1 5～3 0℃にて1 5時間攪拌した。次いで反応液をセライト濾過し、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取TLC（クロロホルム：メタノール＝1 0 0：1）を用いて分離し、白色粉末の目的物 1 1 mg（6 6. 4 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.66 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.88 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.32 (1H, s), 8.30 (1H, s).

【0 1 7 9】(8) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5 H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステル

実施例 2 0 (7) で得た化合物(1. 0 6 g)のテトラヒドロフラン(4 0 ml)、メタノール(4 0 ml)、水(2 0 ml)懸濁液中に、0℃にてオキソン（登録商標OXONE）(2. 1 6 g)を加え、1 5～3 0℃で4時間攪拌した。更に、オキソン（登録商標OXONE）(1. 0 8 g)を加え、1 5～3 0℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム中にあげ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水



で洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、減圧下濃縮した。次に、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2、2：1）を用いて分離し、淡黄色の結晶として目的物 852 mg（73%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.32 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.52 (1H, s), 9.19 (1H, s)

【0180】(9) 5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミドの調製

実施例 20 (8) で得た化合物 (102mg) を 40% メチルアミンメタノール溶液 (10ml) に溶かし、15~30℃で30分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取TLC（メタノール：クロロホルム＝1：20）を用いて分離し、白色結晶の目的物 99.0mg（97%）を得た。

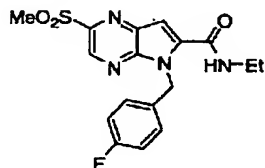
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.03 (3H, d, J=5.1), 3.29 (3H, s), 5.94 (2H, s), 6.31 (1H, br s), 6.94 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 9.14 (1H, s).

【0181】実施例 21

N-エチル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド

【0182】

【化33】



【0183】(1) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸の調製

5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸メチルエステル (600mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (17ml) 溶液中に、1 規定水酸化カリウム水溶液 (3.30ml) を加え、15~30℃で30分間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を水に溶かし、1 規定塩酸を用いて中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、濾過、減圧下濃縮した。次に、得られた残渣をクロロホルム-メタノール-ヘキサンから再結晶して、白色針状の目的物 541mg（94%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.33 (3H, s), 5.98 (2H, s),

6.96 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.22 (1H, s).

【0184】(2) N-エチル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミドの調製

実施例 21 (1) で得た化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (2.9ml) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (70mg) を加えて0℃にて1時間攪拌した後、エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (2.0M溶液) (0.22ml) を加えて更に2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、クロロホルムで抽出、水及び炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取TLC（クロロホルム：メタノール＝10：1）を用いて分離し、白色粉末の目的物 50mg（45.8%）を得た。

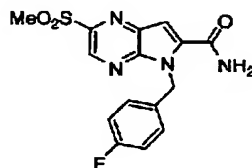
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.24 (3H, t, J=7.3Hz), 3.29 (3H, s), 3.45-3.56 (2H, m), 5.93 (2H, s), 6.24 (2H, brs), 6.94 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.03 (1H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 9.14 (1H, s).

【0185】実施例 22

5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボキサミド

【0186】

【化34】



【0187】5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-6-カルボン酸 (40mg) のテトラヒドロフラン (1.1ml) 溶液に、トリエチルアミン (19mg)、クロロ炭酸エチル (22mg) を0℃にて加えて20分間攪拌した。次いでこの混合溶液中にアンモニアガスをバブリングし、更に30分間攪拌した。反応混合物を水にあげ、クロロホルムで抽出、水及び炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取TLC（クロロホルム：メタノール＝10：1）を用いて分離し、白色粉末の目的物 38mg（99.2%）を得た。

MS (m/z): 349 (M<sup>+</sup>), 109 (base);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.30 (3H, s), 5.98 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.29-7.38 (2H, m), 9.17 (1H, s).

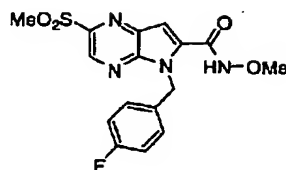
【0188】実施例 23

5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル

—N—メトキシ—5H—ピロロ〔2, 3—b〕ピラジニ  
—6—カルボキサミド

【0189】

【化35】



【0190】5—(4—フルオロベンジル)—2—メタン  
スルホニル—5H—ピロロ〔2, 3—b〕ピラジニ  
—6—カルボン酸 (50mg) 及びテトラヒドロフラン (1  
ml) の混合物に0℃にて1, 1'—カルボニルジイミダ  
ゾール (35mg) を加え、同温度で30分間攪拌した。  
反応混合物に0℃にてO—メチルヒドロキシルアミン塩  
酸塩 (18mg) 及びトリエチルアミン (0.03ml) を  
加え、15～30℃で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナ  
トリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層  
を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得  
られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジ  
クロロメタン：メタノール=100：1) に付し白色ア  
モルファス状の目的物22mgを得た。

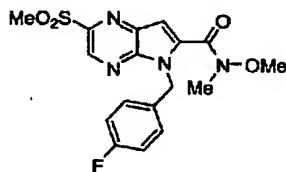
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.28 (3H, s), 3.87 (3H, s),  
5.92 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.17 (1H, s),  
7.26-7.30 (2H, m), 9.15 (1H, s), 9.16 (1H, brs)。

【0191】実施例24

5—(4—フルオロベンジル)—2—メタン  
スルホニル—N—メトキシ—N—メチル—5H—ピロロ〔2, 3—  
b〕ピラジニ—6—カルボキサミド

【0192】

【化36】



【0193】実施例23と同様な方法でO—メチルヒド  
ロキシルアミン塩酸塩をO, N—ジメチルヒドロキシル  
アミン塩酸塩に代えて、白色アモルファス状の目的物  
を得た。

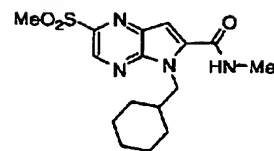
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.32 (9H, s), 5.82 (2H, s),  
6.95 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.15-7.25 (3H, m), 9.14 (1  
H, s)。

【0194】実施例25

5—シクロヘキシルメチル—2—メタン  
スルホニル—N—メチル—5H—ピロロ〔2, 3—b〕ピラジニ—6—  
カルボキサミド

【0195】

【化37】



【0196】(1) 5—シクロヘキシルメチル—2—メ  
チルチオ—5H—ピロロ〔2, 3—b〕ピラジニ—6—  
カルバルデヒドの調製

10 実施例20(5)で得られた2—メチルチオ—5H—ピ  
ロロ〔2, 3—b〕ピラジニ—6—カルバルデヒド (1  
00mg) のN, N—ジメチルホルムアミド (5.2ml)  
溶液に、60%水素化ナトリウム (31mg) を0℃にて  
加えて30分間攪拌した後、次いでシクロヘキシルメ  
チルブロミド (138mg) を滴下し、15～30℃で1時  
間、65℃で3時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化ア  
ンモニウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出、水で洗  
浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。  
得られた残渣をシリカゲル分取TLC (ヘキサン：酢酸  
エチル=5：1) を用いて分離し、橙色粉末の目的物8  
5mg (56.5%) を得た。

MS (m/z): 289 (M<sup>+</sup>), 260 (base);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.98-1.95 (11H, m), 2.66 (3H,  
s), 4.50 (2H, t, J=7.6Hz), 7.28 (1H, s), 8.31 (1  
H, s), 9.98 (1H, s)。

【0197】(2) 5—シクロヘキシルメチル—2—メ  
チルチオ—5H—ピロロ〔2, 3—b〕ピラジニ—6—  
カルボン酸メチルエステルの調製

30 実施例25(1)で得られた化合物 (85mg) に、メタ  
ノール (5.0ml)、二酸化マンガン (126mg)、シ  
アン化ナトリウム (71mg) を加えて、15～30℃に  
て3時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、濾液  
を水にあげ、クロロホルムで抽出、水で洗浄した後、硫  
酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣  
をシリカゲル分取TLC (クロロホルム：メタノール=  
100：1) を用いて分離し、黄色粉末の目的物86mg  
(92.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 1.01-1.97 (11H, m), 2.66 (3H,  
s), 3.95 (3H, s), 4.54 (2H, t, J=7.6Hz), 7.30 (1  
H, s), 8.26 (1H, s)。

【0198】(3) 5—シクロヘキシルメチル—2—メ  
タンスルホニル—5H—ピロロ〔2, 3—b〕ピラジニ  
—6—カルボン酸メチルエステルの調製

実施例25(2)で得られた化合物 (86mg) のテトラ  
ヒドロフラン—水混合溶液 (2：1, 8.1ml) に、オ  
キシソ (登録商標OXONE) (664mg) を加えて、  
15～30℃にて3時間攪拌した。次いで反応液を飽和  
炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで抽出  
し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。

50 得られた残渣をシリカゲル分取TLC (ヘキサン：クロ

クロホルム：アセトン＝6：3：1）を用いて分離し、黄色粉末の目的物 93mg（98.0%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：1.00-1.98 (11H, m), 3.31 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.65 (2H, t, J=7.3Hz), 7.50 (1H, s), 9.13 (1H, s).

【0199】(4) 5-シクロヘキシルメチル-2-メタンスルホニル-N-メチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミドの調製

実施例 25 (3) で得られた化合物 (93mg) に、メチルアミンの 40% メタノール溶液 (7.8ml) を加えて、15～30℃にて 30 分間攪拌した。次いで反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取 TLC (クロロホルム：メタノール＝10：1) を用いて分離し、黄色粉末の目的物 86mg (94.4%) を得た。

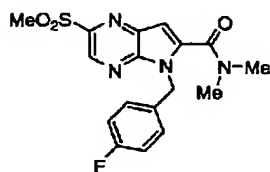
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：1.02-1.98 (11H, m), 3.09 (3H, d, J=4.9Hz), 3.29 (3H, s), 4.63 (2H, t, J=7.3Hz), 6.36 (1H, brs), 7.02 (1H, s), 9.09 (1H, s).

【0200】実施例 26

N, N-ジメチル-〔5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン〕-6-カルボキサミド

【0201】

【化 38】



【0202】5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド (99.0mg) のテトラヒドロフラン溶液中 (3ml) に窒素雰囲気下、60% 水素化ナトリウム (13.1mg) を加え、15～30℃で、5 分間攪拌後、ヨウ化メチル (46.6mg) を加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和食塩水にあげ、酢酸エチルにて抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下濃縮した。次に、得られた残渣をシリカゲル分取 TLC (メタノール：クロロホルム＝1：20) を用いて分離し、更に、得られた目的物をクロロホルム-メタノール-ヘキサンから再結晶して、白色結晶の目的物 91.0mg (89%) を得た。

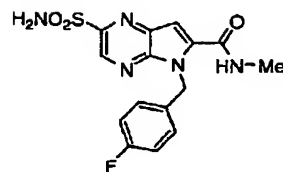
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.68 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.30 (3H, s), 5.66 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.98 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.1-7.3 (2H, m), 9.12 (1H, s).

【0203】実施例 27

5-(4-フルオロベンジル)-N-メチル-2-スルファモイル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド

【0204】

【化 39】



【0205】(1) 5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルフィニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボン酸メチルエステルの調製

5-(4-フルオロベンジル)-2-メチルチオ-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボン酸メチルエステル (0.16g)、テトラヒドロフラン (10ml) 及び水 (2.5ml) の混合物に 0℃にてオキソン

(登録商標 OXONE) (0.3g) を加え、同温度で 2 時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール＝20：1) に付し白色アモルファス状の目的物 150mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：2.98 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.97 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.43 (1H, s), 9.06 (1H, s).

【0206】(2) 7-クロロ-5-(4-フルオロベンジル)-2-スルファモイル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボン酸メチルエステルの調製  
実施例 27 (1) で得た化合物 (0.15g) 及びジクロロメタン (4ml) の混合物に 15～30℃にて無水トリフルオロ酢酸 (0.75ml) を加え、40℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、更にトルエンを加え、再度減圧下濃縮した後得られた残渣に窒素気流下、0℃にて、ジクロロメタン (4ml) 及び水 (0.8ml) を順次加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.8ml) を 0℃にて加え、続いて塩素ガスを同温度で 20 分間攪拌しながらバブリングした。氷水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をテトラヒドロフラン (4ml) に希釈し、0℃にて濃アンモニア水 (28%) (0.8ml) を加え、同温度にて、10 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール＝100：1) に付し白色アモルファス状の目的物 145mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値：4.01 (3H, s), 5.25 (2H, brs), 5.95 (2H, s), 6.96 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 9.18 (1H, s).

【0207】(3) 5-(4-フルオロベンジル)-2

ースルファモイルー5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 27 (2) で得た化合物 (135mg)、トリエチルアミン (0.24ml)、ギ酸 (0.05ml)、10%パラジウム炭素 (50mg) 及びエタノール (10ml) の混合物を3時間加熱還流した。セライト濾過した後、濾液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し白色アモルファス状の目的物 108mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 3.97 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.95 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.49 (1H, s), 9.14 (1H, s).

【0208】(4) 5-(4-フルオロベンジル)-2-スルファモイル-N-メチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミドの調製

実施例 27 (3) で得た化合物 (60mg)、40%メチルアミンメタノール溶液 (1ml) 及びテトラヒドロフラン (1ml) の混合物を15~30℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、白色アモルファス状の目的物 58mgを得た。

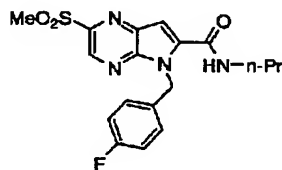
<sup>1</sup>H-NMR (Acetone-d<sub>6</sub>) δ 値: 2.92 (3H, d, J=4.6 Hz), 6.00 (2H, s), 6.80 (2H, s), 7.03 (2H, t, J=8.9 Hz), 7.29 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 8.13 (1H, m), 8.96 (1H, s).

【0209】実施例 28

N-n-プロピル-5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボキサミド

【0210】

【化40】



【0211】5-(4-フルオロベンジル)-2-メタンスルホニル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-6-カルボン酸 (50mg) のテトラヒドロフラン (1.4ml) 溶液に、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (35mg) を加えて0℃にて1時間撹拌した後、n-プロピルアミン (0.02ml) を加えて更に2時間撹拌した。反応混合物を水にあげ、クロロホルムで抽出、水及び炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取TLC (クロロホルム:メタノール=10:1) を用いて分離し、白色粉末の目的物 22mg (40.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 値: 0.95 (3H, t, J=7.3Hz), 1.55-1.69 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.42 (2H, q, J=6.9Hz), 5.93 (2H, s), 6.93 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.25-7.34 (2H, m), 9.12 (1H, s).

【0212】試験例 1

10 末梢血を用いたヒトCOX-1及びCOX-2に対する阻害活性測定法

健康人より採取した末梢血 500 μl に対して、本発明化合物のDMSO溶液を1 μl 添加した。COX-1活性を測定する場合は、37℃で4.5時間インキュベーションした後に、カルシウムイオノフォアA23187を、最終濃度が500 μMとなるように加え、37℃で30分間インキュベーションし、氷上に移して、反応を停止させた。COX-2活性を測定する場合は、化合物を添加した血液にリボポリサッカライド (LPS) (E. coli 026:B6由来、シグマ社製) を10 μg/mlとなるように加え、37℃で5時間インキュベーションした後に、氷上に移して、反応を停止させた。遠心操作 (150G×10分間) 後、上清に含まれるトロンボキサンB2量を、トロンボキサンB2 EIAキット (Cayman社製) にて測定し、溶媒コントロール (上記と同様の操作にて、化合物を加えずに調製したもの) の値を100%として、50%阻害活性を示す濃度をIC<sub>50</sub>値として表示した。この結果得られた本発明化合物のCOX-1及びCOX-2に対する阻害活性 (IC<sub>50</sub>値) を、表1に示す。

【0213】

【表1】

実施例 化合物番号	阻害活性 (IC <sub>50</sub> 値, μM)	
	COX-1	COX-2
11	>20	0.4
12	>20	0.2
13	>20	0.2

40 【0214】

【発明の効果】本発明の化合物は、COX-2に対する阻害作用を有し、抗炎症薬などの医薬として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
31/44		31/44	
31/4985		31/495	605
31/5377		31/535	606
C07D403/06	207	C07D403/06	207
471/04	104	471/04	104 Z
487/04	140	487/04	140

(72)発明者 丸山 典昭  
静岡県御殿場市駒門 1 丁目135番地 中外  
製薬株式会社内

(72)発明者 石澤 武宣  
静岡県御殿場市駒門 1 丁目135番地 中外  
製薬株式会社内

(72)発明者 加藤 泰晴  
静岡県御殿場市駒門 1 丁目135番地 中外  
製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF03  
GG08  
4C063 AA01 BB04 CC06 DD03 EE01  
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02  
HH01 JJ09 KK08 KK09 PP03  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC73  
CB05 GA07 MA04 NA14 ZB11  
ZC02  
4C204 BB01 BB09 CB03 DB26 EB02  
FB14 GB30